

24.07.00^{#2}

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D 04 AUG 2000

WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

EU

出 願 年 月 日

Date of Application:

1999年 6月29日

出 願 番 号

Application Number:

平成11年特許願第183345号

出 願 人

Applicant (s):

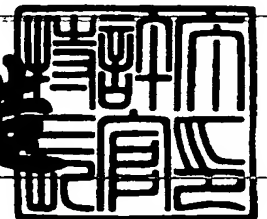
東亜薬品株式会社

PRIORITY
DOCUMENTSUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 7月14日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3055051

【書類名】	特許願
【整理番号】	TA128
【あて先】	特許庁長官殿
【発明者】	
【住所又は居所】	東京都豊島区目白4丁目35番11号
【氏名】	笠間 俊男
【発明者】	
【住所又は居所】	富山県黒部市生地223-1
【氏名】	能登 満
【発明者】	
【住所又は居所】	富山県中新川郡立山町道源寺885
【氏名】	小黒 亨
【発明者】	
【住所又は居所】	富山県富山市下飯野148
【氏名】	花染 功
【発明者】	
【住所又は居所】	富山県富山市総曲輪3丁目8番13号
【氏名】	建川 礼奈
【特許出願人】	
【識別番号】	594105224
【氏名又は名称】	東亜薬品株式会社
【代理人】	
【識別番号】	100083301
【氏名又は名称】	草間 攻
【手数料の表示】	
【予納台帳番号】	053958
【納付金額】	21,000円
【提出物件の目録】	
【物件名】	明細書 1

【物件名】	要約書	1
【プルーフの要否】	要	

【書類名】 明細書

【発明の名称】 眼感染症治療用眼軟膏剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 有効成分として塩酸バンコマイシンを0.01～5.0%含有してなる、眼感染症治療用眼軟膏剤。

【請求項2】 有効成分として塩酸バンコマイシンを0.01～5.0%含有してなる、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）を原因菌とする眼感染症治療用眼軟膏剤。

【請求項3】 有効成分として塩酸バンコマイシンを0.01～5.0%含有してなる、メチシリン耐性表皮ブドウ球菌（MRSE）を原因菌とする眼感染症治療用眼軟膏剤。

【請求項4】 有効成分として塩酸バンコマイシンを0.01～5.0%含有してなる、MRSAを原因菌とする角膜炎治療用眼軟膏剤。

【請求項5】 有効成分として塩酸バンコマイシンを0.01～5.0%含有してなる、MRSAを原因菌とする角膜炎の発症予防用眼軟膏剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、眼感染症治療用眼軟膏剤に係り、特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）、あるいはメチシリン耐性表皮ブドウ球菌（MRSE）を原因菌とする眼感染症の治療用眼軟膏剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

抗生物質の開発は、耐性菌との戦いであるともいわれており、近年、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA）が新しいタイプの多剤耐性菌として、各科領域の感染症で注目されてきている。このMRSAは年々増加する傾向にあり、最近ではMRSAによる院内感染の問題が大きく取り上げられるようになってきている。

【0003】

ところで、眼感染症である新生児涙囊炎、慢性涙囊炎、結膜炎、外麦粒腫、眼瞼膿瘍、角膜炎、角膜潰瘍、眼瞼炎（眼瞼縁炎を含む）、眼内炎、眼窩蜂巣炎、スティーブンス・ジョンソン症候群、眼窩感染あるいは術後感染症（バクテルを含む）等の感染症における原因菌としては、グラム陽性球菌、なかでもブドウ球菌が絶対的多数を占めている。しかも、最近では、*S. aureus* あるいは *S. epidermidis* が多く、このメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）あるいはメチシリン耐性表皮ブドウ球菌（MRSE）を原因菌とする症例報告もみられるようになってきている。

【0004】

さらには、白内障患者に対する人工レンズ移植術が普及されるに伴い、手術後のMRSAあるいはMRSE感染症が注目されるに至ってきている。このように、MRSAは、眼科領域においても問題視されてきているが、これまでに眼感染症、特にMRSAを原因菌とする眼感染症の治療薬として有効な眼軟膏剤は登場してきていない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

したがって本発明は、眼感染症治療のための眼軟膏剤を提供すること、特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）、あるいはメチシリン耐性表皮ブドウ球菌（MRSE）を原因菌とする眼感染症に使用する眼軟膏剤を提供することを課題とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】

かかる課題を解決するために、本発明は、有効成分として塩酸バンコマイシンを0.01～5.0%含有してなる、眼感染症治療用眼軟膏剤を提供する。

【0007】

そのなかでも、眼感染症がMRSAあるいはMRSEを原因菌とする眼感染症治療のための眼軟膏剤を提供するものである。より具体的には、有効成分として塩酸バンコマイシンを0.01～5.0%含有してなる、MRSA（メチシリン

耐性黄色ブドウ球菌)を原因菌とする眼感染症治療用眼軟膏剤を提供し、またMRSE(メチシリン耐性表皮ブドウ球菌)を原因菌とする眼感染症治療用眼軟膏剤を提供する。

【0008】

なお、ここにいう眼感染症とは、新生児涙囊炎、慢性涙囊炎、結膜炎、外麦粒腫、眼瞼膿瘍、角膜炎、角膜潰瘍、眼瞼炎(眼瞼縁炎を含む)、眼内炎、眼窩蜂巣炎、スティーブンス・ジョンソン症候群、眼窩感染あるいは術後感染症(バクテリウムを含む)等の感染症をいう。本発明は、そのなかでも、特にMRSAを原因菌とする角膜炎(以下、単に「MRSA角膜炎」と記載する場合もある。)に対する治療あるいは予防としての眼軟膏剤を提供するものである。

【0009】

したがって、より具体的な態様としては、有効成分として塩酸バンコマイシンを0.01~5.0%含有してなる、MRSA角膜炎治療用眼軟膏剤を提供し、また、MRSA角膜炎の発症予防用眼軟膏剤をも提供する。

【0010】

【発明の実施の形態】

本発明者らは、眼感染症治療用眼軟膏剤の提供に際し、第一に、MRSA感染症に対して第一選択薬剤として使用されている塩酸バンコマイシンに注目した。しかしながら、塩酸バンコマイシンを含有する医薬品軟膏剤はなく、したがって、これまでに塩酸バンコマイシンを眼軟膏剤に適用し、使用しようとする考え方は、全く存在しなかった。

【0011】

そこで本発明者らは、MRSA感染症に第一選択剤として使用されている塩酸バンコマイシンを含有する眼軟膏剤を調製し、眼感染症、特に、MRSAを原因菌とする眼感染症である角膜炎に適用したところ、極めて良好にかかる感染症を治療し得るものであることを確認した。したがって本発明は、これまで何ら検討されていなかった塩酸バンコマイシンを眼軟膏剤とし、提供する点で全く新規なものである。

【0012】

ところで塩酸バンコマイシンは、経口投与してもほとんど生体内に吸収されないものであり、また、静脈注射投与においても、眼へのバンコマイシンの移行率が非常に悪い。したがって、眼組織におけるバンコマイシン有効濃度を維持するためには、大量の静脈注射を必要とする。しかしながら、その静脈注射量では、腎毒性を起こすといわれている。したがって、局所投与型の塩酸バンコマイシン含有の眼軟膏剤は、このような点を回避するものであり、極めて有効な眼感染症の治療剤となり得るものである。

【 0 0 1 3 】

本発明が提供する、塩酸バンコマイシンを有効成分として含有する眼軟膏剤にあっては、塩酸バンコマイシンの含有量（濃度）は、眼軟膏製剤を基準として、0.01～5.0%、好ましくは、0.1～3.0%、より好ましくは0.3～1.0%程度含有させるのがよい。

【 0 0 1 4 】

特に本発明者らの検討によれば、0.3%あるいは1.0%濃度の塩酸バンコマイシンを含有する眼軟膏剤を、MRSA角膜炎を発症させた家兎の角膜に適用したところ、MRSA角膜炎の発生予防効果ばかりでなく、治療効果も優れたものであることが判明した。

【 0 0 1 5 】

かかる眼軟膏剤を調整する場合の軟膏基剤としては、これまで眼軟膏剤に使用されている基剤が好ましく使用される。具体的には、流動パラフィン、白色ワセリン、精製ラノリン、ゲル化炭化水素、ポリエチレングリコール、親水軟膏基剤、白色軟膏基剤、吸水軟膏基剤、マクロゴール軟膏基剤、単軟膏基剤等を挙げることができる。

【 0 0 1 6 】

なお、本発明が提供する眼軟膏剤にあっては、基剤成分以外に、含有させる塩酸バンコマイシンの目的、安定性等を損なわない範囲で、適宜他の成分を配合させることもできる。そのような成分としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウム等の防腐剤、ポリソルベート 80、ステアリン酸ポリオキシ 40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の界面活

性剤、エデト酸ナトリウム、クエン酸やその塩等の安定化剤、グリセリン、ラノリンアルコール、セタノール等のアルコール類、ミリスチン酸イソプロピル、リノール酸エチル等のエステル類、オリーブ油、中鎖脂肪酸トリグリセライド等の油類等を挙げることができる。

【0017】

本発明が提供する眼軟膏剤の製造は、具体的には以下のようにして行われる。すなわち、乳鉢あるいは軟膏調剤器に流動パラフィン、白色ワセリン等の軟膏基剤を加え、必要に応じて防腐剤、界面活性剤、安定化剤、アルコール類、エステル類や油類を適宜配合し、塩酸バンコマイシンを加えて、均一に練合して眼軟膏を得る。これを、軟膏瓶や軟膏チューブに充填し、塩酸バンコマイシン眼軟膏を得る。

【0018】

以上のようにして提供される本発明の塩酸バンコマイシンを含有する眼軟膏剤は、新生児涙嚢炎、慢性涙嚢炎、結膜炎、外麦粒腫、眼瞼膿瘍、角膜炎、角膜潰瘍、眼瞼炎（眼瞼縁炎を含む）、眼内炎、眼窩蜂巣炎、スティーブンス・ジョンソン症候群、眼窩感染あるいは術後感染症（バククルを含む）等の眼感染症の治療に対して有効なものである。

【0019】

特に、本発明の眼感染症用眼軟膏剤は、MRSAあるいはMRSEを原因菌とするこれらの眼感染症に対し、優れた治療効果を発揮するものであり、そのなかでも、MRSA角膜炎の治療剤、あるいは予防剤として、特に優れた効果を発揮するものである。

【0020】

【実施例】

以下に本発明を具体的実施例により、より詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0021】

実施例 1：

乳鉢に流動パラフィン20g、白色ワセリン79gをとり均一に練合し、次い

で塩酸バンコマイシン 1 g を加えて十分に練合して、塩酸バンコマイシン 1 % 含有の均一な眼軟膏剤を得た。

【 0 0 2 2 】

実施例 2 :

乳鉢に流動パラフィン 1 5 g、白色ワセリン 8 4 g をとり均一に練合し、次いで塩酸バンコマイシン 1 g を加えて十分に練合して、塩酸バンコマイシン 1 % 含有の均一な眼軟膏剤を得た。

【 0 0 2 3 】

実施例 3 :

乳鉢に流動パラフィン 2 0 g、白色ワセリン 7 9 . 7 g をとり均一に練合し、次いで塩酸バンコマイシン 0 . 3 g を加えて十分に練合して、塩酸バンコマイシン 0 . 3 % 含有の均一な眼軟膏剤を得た。

【 0 0 2 4 】

実施例 4 :

乳鉢に流動パラフィン 1 5 g、白色ワセリン 8 4 . 9 g をとり均一に練合し、次いで塩酸バンコマイシン 0 . 1 g を加えて十分に練合して、塩酸バンコマイシン 0 . 1 % 含有の均一な眼軟膏剤を得た。

【 0 0 2 5 】

実施例 5 :

乳鉢に流動パラフィン 2 0 g、白色ワセリン 7 9 . 9 7 g をとり均一に練合し、次いで塩酸バンコマイシン 0 . 0 3 g を加えて十分に練合して、塩酸バンコマイシン 0 . 0 3 % 含有の均一な眼軟膏剤を得た。

【 0 0 2 6 】

実施例 6 :

乳鉢に流動パラフィン 1 5 g、白色ワセリン 8 2 g をとり均一に練合し、次いで塩酸バンコマイシン 3 g を加えて十分に練合して、塩酸バンコマイシン 3 % 含有の均一な眼軟膏剤を得た。

【 0 0 2 7 】

実施例 7 :

乳鉢に流動パラフィン 1 5 g、白色ワセリン 8 0 g をとり均一に練合し、次いで塩酸バンコマイシン 5 g を加えて十分に練合して、塩酸バンコマイシン 5 % 含有の均一な眼軟膏剤を得た。

【0 0 2 8】

実施例 8：安定性試験

上記の実施例で得た、塩酸バンコマイシン含有の眼軟膏剤について、貯蔵安定性試験を検討した。

すなわち、プラスチックチューブに充填した塩酸バンコマイシン眼軟膏を、2 5℃および3 0℃の恒温槽に保存し、経時的に眼軟膏剤中の塩酸バンコマイシンの残存率を高速液体クロマトグラフィーにて測定し、その安定性試験を実施した。2 5℃および3 0℃における2ヶ月間の安定性試験を実施した結果、本発明の塩酸バンコマイシン含有の眼軟膏剤は良好な安定性を示した。

その結果を下記表 1 に示した。

【0 0 2 9】

【表 1】

薬物 含有濃度	イニシャル	25℃/1ヶ月 残存率	25℃/2ヶ月 残存率	30℃/1ヶ月 残存率	30℃/2ヶ月 残存率
0. 1%	1 0 0%	9 8. 3%	9 7. 7%	9 7. 0%	9 6. 4%
0. 3%	1 0 0%	9 8. 5%	9 7. 1%	9 7. 4%	9 6. 0%
1. 0%	1 0 0%	9 8. 7%	9 7. 1%	9 7. 7%	9 6. 3%

【0 0 3 0】

上記の結果から判明するように、本発明の眼軟膏剤は、安定性に優れたものであることが理解される。

【0 0 3 1】

実施例 9：薬理試験例

方法：

体重約 2. 5 k g の白色家兎を、各濃度 1 群 4 匹用いた。MRSA 接種菌液は、血液寒天培地にて培養した MRSA を白金耳にとり、生理食塩水に混和（1 白

金耳／1 m l) して作成した。菌の接種は、近藤らの方法（眼臨、7 5 巻、1 4 2 1 頁、1 9 8 1 年）に準じ、2 7 G 針をつけたツベルクリン注射器を用いて角膜の 1 7 ヶ所に接種した。菌液を 0. 1 m l 追加点眼した後、右眼に本発明の塩酸バンコマイシン含有眼軟膏剤を点入し、左眼には軟膏剤の基剤のみを点入した。1 日に 5 回点入を行い、これを 2 日間行った。接種 4 8 時間後に角膜を観察した。

なお、塩酸バンコマイシンの含有濃度は、0. 0 3 %、0. 1 %、0. 3 % および 1 % の 4 種類とした。

【0 0 3 2】

結果：

基剤のみを点入した眼（左眼）は、各穿刺部位に円形の膿瘍（a b s c e s s）様浸潤形成、フィブリンを伴う強い虹彩炎を示し、著明な眼脂を認め、MR S A 角膜炎が発生しているのが観察された。

これに対して、塩酸バンコマイシン 1. 0 % および 0. 3 % を含有する眼軟膏剤を点入した眼（右眼）では、角膜炎の発症が完全に阻止されていた。

また、塩酸バンコマイシン 0. 1 % を含有する眼軟膏剤を点入した眼（右眼）では、各眼とも、1 ～ 2 ヶ所に点状浸潤を認めるのみであった。これに対して塩酸バンコマイシン 0. 0 3 % を含有する眼軟膏剤を点入した眼（右眼）では、多数の点状浸潤および一部円形浸潤を形成していた。

【0 0 3 3】

以上の結果から判断すると、塩酸バンコマイシン 0. 3 % 以上を含有する本発明の眼軟膏剤により、MR S A 角膜炎の発症は、完全に阻止され、またそれ以下の濃度であっても、MR S A 角膜炎の治療を効果的に行い得るものであることが判明する。

【0 0 3 4】

なお、眼軟膏剤は、結膜嚢に長時間滞留して薬物を放出する性質があり、本発明が提供する塩酸バンコマイシン含有の眼軟膏剤は、バンコマイシンの眼組織における濃度を、M I C（最小発育阻止濃度）以上に長く保たれる様に設計されているため、バンコマイシン点眼に比較して、治療上の有効率が非常に高いもので

ある。

【 0 0 3 5 】

【発明の効果】

以上記載のように、本発明により眼科領域のMRSA眼感染症に対して効果的な眼軟膏剤が提供され、これまでかかる領域での効果的治療薬剤が存在しなかった点を考慮すると、本発明の医療上の効果は多大なものであるといえる。

【 0 0 3 6 】

特に、静脈注射投与では、眼組織への移行率の低いため、バンコマイシンの有効濃度を維持するためには、大量の静脈注射を必要とし、腎毒性等の副作用を誘発する。これに対し、本発明の眼軟膏剤は、これまで何ら検討されていなかった局所投与型眼軟膏剤であり、かかる副作用の誘発を回避し、眼組織におけるバンコマイシンの有効濃度を維持し得るものであり、極めて有効な眼感染症の治療剤となり得るものである。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 眼感染症治療用の眼軟膏剤の提供であり、特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）あるいはメチシリン耐性表皮ブドウ球菌（MRSE）を原因菌とする眼感染症に有効な眼軟膏剤の提供。

【解決手段】 有効成分として塩酸バンコマイシンを0.01～5.0%含有する、眼感染症治療用眼軟膏剤であり、局所的に投与されることにより、静脈内投与に比較して、腎毒性等の副作用を誘発させる問題がなく、治療有効濃度を維持し得るものである。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	平成 1 1 年 特許願 第 1 8 3 3 4 5 号
受付番号	5 9 9 0 0 6 2 1 5 9 3
書類名	特許願
担当官	第三担当上席 0 0 9 2
作成日	平成 1 1 年 7 月 1 日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成11年 6月29日
-------	-------------

次頁無

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [5 9 4 1 0 5 2 2 4]

1. 変更年月日 1 9 9 4 年 5 月 3 0 日
[変更理由] 新規登録
住 所 富山県富山市三郷 2 6 番地
氏 名 東亜薬品株式会社

4
5
6
7

8
9
10